FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1961 *N° 83*

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

KLOCK Jean-Marie

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin)
le 10 août 1934

Externe des Hôpitaux de Strasbourg

RESULTATS OBTENUS AVEC UN NOUVEAU SPASMOLYTIQUE :

le 5579 M. D., ANTICHOLINERGIQUE DE SYNTHESE, DANS CERTAINS TROUBLES DIGESTIFS DU NOURRISSON

Président : Monsieur SACREZ, Professeur

1962

SOC. D'EDITION DE LA BASSE-ALSACE - 6, RUE FINKMATT - STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1961 *N° 83*

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

KLOCK Jean-Marie

Né à STRASBOURG (Bas-Rhin)
le 10 août 1934

Externe des Hôpitaux de Strasbourg

RESULTATS OBTENUS AVEC UN NOUVEAU SPASMOLYTIQUE :

le 5579 M. D., ANTICHOLINERGIQUE DE SYNTHESE, DANS CERTAINS TROUBLES DIGESTIFS DU NOURRISSON

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Président : Monsieur SACREZ, Professeur

1962

SOC. D'EDITION DE LA BASSE-ALSACE - 6, RUE FINKMATT - STRASBOURG

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550001_0044

FACULTÉ DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FONTAINE
Doyen honoraire		CALLOT
Assesseur		CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	MM.	MEYER
Anatomie Pathologique		FRUHLING
Biologie Médicale		KLEIN
Chimie Biologique		MANDEL
Embryologie		CLAVERT
Histologie		ARON M.
Histologie		ARON Cl.
Hydrologie et Climatologie		WAITZ
Hygiène et Bactériologie		TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale		N...
Parasitologie et Médecine tropicale		CALLOT
Pharmacologie et Médecine expérimentale		SCHMID
Physiologie		KAYSER
Physiologie Appliquée		METZ
Physique Biologique		CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A		FONTAINE
Clinique Chirurgicale B		WEISS
Clinique Médicale A		WARTER
Clinique Médicale B		STAHL
Clinique Dermatologique		WORINGER
Clinique Infantile		SACREZ
Clinique Neurologique		THIEBAUT
Clinique Gynécologique et d'accouchement		BURGER
Clinique Ophtalmologique		NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		GREINER
Chaire de Clin. et de Prophylaxie de la Tubor.		OUDET
Clinique Psychiatrique		KAMMERER
Pathologie Chirurgicale		JUNG
Chaire de Thérapeutique		METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie		GROS
Pathologie Générale et expérimentale		STEPHAN
Stomatologie		VEDRINE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	MARX
Anatomie		WINCKLER
Neurologie		ROHMER Fr.
Anatomie Pathologique		LE GAL
Hygiène et Bactériologie		MINCK

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM. BATZENSCHLAGER
CHAMBON
CHAMBRON
KARLI
KIRN
KORITKE
LAVILLAUREIX
MARESCAUX
MAYER G.
SCHNEIDER
VERMEIL
WEILL J. D.

AGRÉGÉS

MM. BEYER
BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAUMONT
DORNER
GANDAR
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
KIENY
KIM
KLOTZ
LEFEBVRE
LEVY J. M.
LANTZ
MARCOUX
MULLER J. N.
MULLER P.
PRUNIERAS
SCHWARTZ
WEILL J. P.
WITZ

AGRÉGÉS LIBRES

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VŒGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. VEDRINE

CHARGÉS D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLÉMENTAIRE

MM. MEHL J., METZGER O., MUGLER A., SINGER, STULZ, FRANK, M^lle^ GEX, MARCOUX, MATHIS, M^me^ MAYER S., MOISE, LAVILLAUREIX, G. KLOTZ.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. BOUIN (Membre de l'Institut)

MM. AMBARD
BARRE
BELLOCQ
BENOIT
HANNS
KELLER
REDSLOB
ROHMER
RŒDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maitres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS,

en témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur SACREZ,
Directeur de la Clinique Médicale Infantile.

Nous avons été touchés par la bienveillance de son accueil.

Nous avons eu le privilège d'apprécier son enseignement au cours de nos deux années de spécialité. Sa grande bonté et son indulgence jamais démenties, ont été pour nous le plus grand encouragement.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter d'être notre Président de Thèse.

En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY,

Monsieur le Professeur P. MEYER,
Directeur de l'Institut d'Anatomie

Monsieur le Professeur agrégé L. F. HOLLENDER,
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur agrégé J. M. LEVY,
qui nous ont fait le grand honneur d'être nos juges.

Hommage de respectueuse et profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur E. SCHNEEGANS,
Directeur de l'Institut de Puériculture

qui a inspiré et guidé ce travail.

Après nous avoir accueilli il y a deux ans dans son service, il n'a cessé par son exemple et son précieux enseignement quotidien, de développer notre formation pédiatrique.

Il a été pour nous un conseiller et un guide par sa sollicitude de tous les instants. Qu'il veuille bien trouver dans ce travail un modeste témoignage de notre gratitude et de notre respectueux et fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé BURGHARD

A Monsieur le Docteur A. ROHMER

A Madame le Docteur G. HEUMANN

A Monsieur le Docteur JUIF,

en témoignage de reconnaissance pour l'intérêt qu'ils nous ont toujours porté.

A Monsieur le Docteur HAARCHER

Il a contribué largement à la réalisation de cette thèse. Nous l'en remercions vivement.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG.

INTRODUCTION

La série de cas cliniques par lesquels nous voulons illustrer l'étude de ce médicament, comprend exclusivement des nourrissons traités pour troubles digestifs. Ces troubles sont variés il est vrai, tant dans leurs formes cliniques que dans leur génèse. Ils constituent cependant un des chapitres les plus importants de la pathologie du jeune âge, par leur fréquence et l'indication thérapeutique qu'ils nécessitent. L'intérêt du 5579 M. D. dans ces troubles est certain, mais non en tant que traitement standard et aveugle des symptômes « vomissements » ou « diarrhée », qui nécessitent avant tout une bonne étude séméiologique, en vue d'un diagnostic étiologique. Ce dernier doit s'appuyer souvent sur des examens complémentaires pratiquables seulement en milieu hospitalier. Il s'agit d'un médicament d'appoint pour les cas où son effet antispasmodique permet :

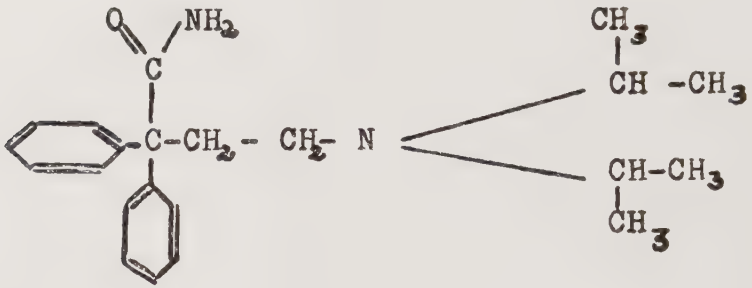
1° De traiter les états fonctionnels responsables de vomissements ou de régurgitation, dans lesquels le transit baryté ne révèle aucune anomalie ou lésion anatomique et qu'il est classique d'inclure dans le cadre, encore mal délimité, de la « maladie des vomissements habituels ». Cette entité est vouée au démembrement grâce aux progrès réalisés en physiologie et en pathologie digestive, permettant alors de réviser la notion de dysfonction neuro-végétative. Il en est de même pour certaines diarrhées « par dyspepsie basse » secondaires à un hyperpéristaltisme intestinal, de cause probablement variée. C'est peut-être combattre la cause en s'attaquant à l'effet, mais on connaît ces hyperpéristaltismes, symptôme clinique isolé, qui s'améliorent par des médicaments qui ralentissent le transit.

2° d'être un médicament d'association intéressant dans le traitement d'affections avec tube digestif intolérant, se manifestant par des vomissements ou des diarrhées, qu'elles soient d'origine diététique ou infectieuse.

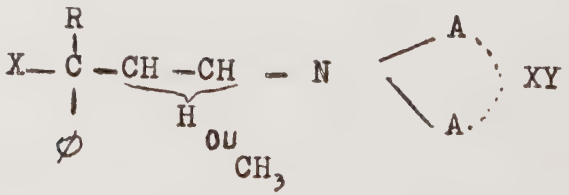
3° Ou encore d'aider à temporiser, permettant une alimentation et une absorption intestinale suffisantes en attendant que certaines lésions soient tolérées ou guérissent d'elles-mêmes (sténose du pylore, plicature gastrique) ou que la main du chirurgien puisse agir sur un terrain plus résistant, mieux préparé (hernie diaphragmatique mal tolérée). C'est un élément non négligeable dans la pathologie du nourrisson dont on connaît la grande labilité du milieu intérieur et les rapides et graves répercussions que peuvent avoir les moindres troubles.

I. — DONNÉES CHIMIQUES

Du point de vue chimique, le 5579 M. D. est le méthyliodure du 2,2 diphényl -4- diisopropyl-amino butyramide, correspondant à la formule développée suivante :



Il a été synthétisé en 1955 par JANSSEN et une étude pharmacologique très poussée en a été faite par l'auteur et ses collaborateurs. Nous en rapportons ici les principaux éléments : partant de travaux récents de BURTNER, CHENEY et coll., LINDNER, SIELAFF et DENGLER, TUTWILLER et coll., WEBB, WHEATLEY et coll., TAGMANN et coll., JANSSEN a étudié la synthèse et les propriétés physico-chimiques de substitués ternaires et quaternaires du 2 phényl -4- dialkylaminobutyronitrile et des amides correspondantes. Un grand nombre des phényl propylamines du type



ont des propriétés analgésiques, parasympatholytiques, antihistaminiques, antispasmodiques musculaires, anesthésiques locales, anticonvulsivantes, sédatives, antinicotiniques et curarisantes... et ces diverses propriétés ont été obtenues par variation des radicaux R et X. $N < \begin{matrix} A \\ A \end{matrix}$ constitue le dialkylamino-groupe, également variable par son radical X Y. Ce sont les phénylamines subsituées, obtenues par quaternisation du 2,2 diphényl-4-diisopropyl-amino-butyramide (R 55) qui ont surtout retenu l'attention de JANSSEN par leurs propriétés sympathico-lytiques extrê-

mement actives, et plus particulièrement le méthyliodure du 2,2 diphényl-4-diisopropylamino butyramide (R 79) dont nous avons vu la formule développée.

II. — DONNEES EXPERIMENTALES

A la façon de l'atropine, ces corps entrent en compétition avec l'acétyl-choline au niveau des récepteurs cholinergiques conduisant les influx parasympathiques responsables de la sécrétion et de la motricité gastro-intestinales. L'efficacité d'un médicament est liée à plusieurs facteurs tels que la vitesse et la quantité d'absorption, sa vitesse de destruction et d'élimination.

De ces facteurs le 5579 tire un certain nombre d'avantages : la plupart des anticholinergiques actuellement utilisés, sont, comme l'acétylcholine elle-même, des aminoesters, rapidement hydrolysés par une esterase de l'organisme, d'où leur action brutale et rapidement épuisée ainsi que le montre un graphique pris dans un travail de JANSSEN (fig. 1) relatant l'activité mydriatique de trois produits :

— le R 79
— le sulfate d'atropine
— le bromure de propanthéline.

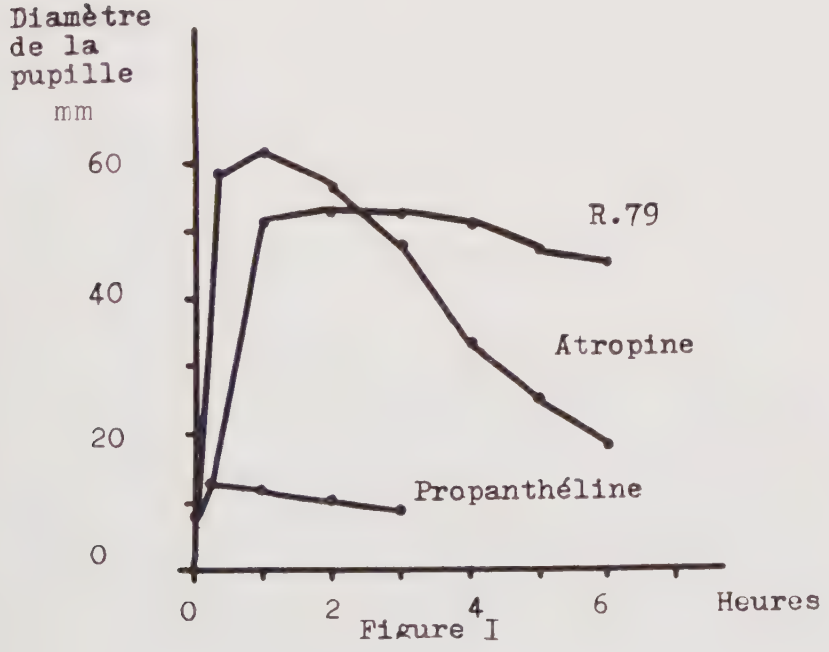


Figure I

De par sa composition chimique différente, le R 5579 est plus lentement et plus régulièrement métabolisé. Il en découle une durée d'action plus prolongée atteignant son maximum au bout de 3 à 4 heures et persistant, très progressivement décroissante, pendant 24 heures et plus. Ce caractère différencie le R 5579 de l'atropine et des autres anticholinergiques de synthèse dont l'action maxima est atteinte presque instantanément mais dont les effets disparaissent bien plus rapidement. Son action est plus spécifiquement périphérique, l'avantageant encore par rapport aux autres composés anticholinergiques.

Cette activité anticholinergique périphérique a été expérimentalement vérifiée par JANSSEN et collaborateurs et comparée aux résultats obtenus par d'autres anticholinergiques :

— Ainsi l'activité mydriatique chez la souris blanche, après injection I V et intra péritonéale se révèle aussi efficace et plus persistante que celle obtenue par d'autres produits tels le méthylscopolamine, le penthionate, le sulfate d'atropine, l'oxyphénomium, la propanthéline, le sulfate de tricyclamol, le diphernanil et la méthanthéline.

— Au test d'inhibition de la sécrétion lacrymale chez le rat, ainsi qu'au test exposant le rat à des aérosols d'acétyl choline (évaluant l'action protectrice du produit à l'encontre des effets de l'acétylcholine), des résultats analogues furent obtenus.

— Enfin l'action du R 5579 est 8 fois supérieure dans la prévention des ulcérations et hémorragies gastriques du rat après ligature pu pylore.

Les travaux de JANSSEN permettent donc de conclure que, par voie parentérale le R 5579 est en moyenne 4 fois plus actif que l'atropine. Quant à la voie digestive, que nous avons exclusivement employée chez le nourrisson, on peut déjà expérimentalement affirmer son efficacité. Par là ce médicament fait contraste avec la plupart des bases d'ammonium quaternaire qui ne sont en général que faiblement absorbées par le tractus intestinal.

Expérimentalement, en usant comme échelle de comparaison de doses relativement élevées de sulfate d'atropine, on peut donc affirmer la supériorité nette du R 5579 sur celui-ci, et du point de vue activité par unité de poids et du point de vue durée d'action. La toxicité du produit a été étudiée sur des lots de souris blanches après injection en 20 sec. de 0,1 ml par 10 grs de souris. Les animaux ont été observés pendant 3 jours. La dose léthale IV50, calculée par la méthode classique de LITCHFIELD et WILCOXON, est de 3 300 (en micromoles) par rapport à 1966 pour le sulfate d'atropine. Le R 5579 est donc notablement moins toxique que l'atropine.

III. — DONNÉES CLINIQUES

Le R 5579 a déjà été largement utilisé en médecine interne, en particulier dans les pays anglo-saxons, mais aussi en France, comme inhibiteur de sécrétion gastrique, rendant d'excellents services dans le traitement de la maladie ulcéreuse et même dans la prévention des ulcères (dans les traitements cortisoniques par exemple), dans les gastrites hyperchlorhydriques, les troubles gastriques neurotoniques, les gastro-duodénites et colites spasmodiques, dans les troubles pancréatiques, (le R 5579 réduisant la sécrétion pancréatique exocrine et levant le spasme du sphincter d'Oddi), en pathologie biliaire et dans diverses affections intestinales, en particulier les diarrhées fonctionnelles spasmodiques.

Son application en Pédiatrie a déjà suscité quelques travaux qui relatent son efficacité en particulier dans les vomissements du nourrisson, (E. Schneegans, A. Haarcher et J. M. Klock ; Auban et Martinez) et dans un cas aussi singulier que rare de spasme oesophagien chez un nourrisson d'un mois (décrit par Auban et Martinez).

Les indications s'étendent encore à d'autres chapitres de la pathologie infantile, tel l'énurésie.

Nous limiterons notre travail aux résultats obtenus dans certains troubles digestifs du nourrisson.

IV. — OBSERVATIONS

Les nourrissons auxquels nous avons administré le R 5579, plus communément désigné en France par les termes de 5579 MD., peuvent se diviser en 2 groupes :

1. - Des enfants présentant des vomissements ou régurgitations.

   A. — Sans lésion anatomique décelable, rentrant donc dans le groupe peu systématisé des « vomisseurs habituels » classé actuellement parmi les dysfonctions neuro-végétatives.

   B. — Ayant des lésions décelables, permanentes ou passagères, tolérées à des degrés différents et de ce fait justiciables ou non d'interventions chirurgicales (sténose du pylore, hernie diaphragmatique, plicature gastrique).

2. - Des enfants présentant des diarrhées d'origine non dyspeptique, qu'on fait entrer dans le cadre de l'hypermotilité intestinale :

   Ces cas se recrutent essentiellement parmi les prématurés ou les nouveaux-nés.

Ier GROUPE

I. - *Enfants présentant des vomissements ou des régurgitations sans lésion anatomique décelée :*

OBSERVATION N° 1 : W... Dominique

Enfant de deux mois et demi, hospitalisé pour troubles digestifs de type aérophagie, cris, régurgitations. Les selles sont bonnes, l'appétit normal et l'état général excellent. Il pèse 5 kgs 100 alors qu'à la naissance son poids était de 2800 grs. Au service, l'enfant vomit quotidiennement entre 100 et 160 grammes.

Un transit baryté ne montre pas d'obstacle au niveau du pylore, l'estomac est de forme et de situation normales. On institue alors un traitement par le 5579 M. D. à raison de 5 x III gouttes par jour et les vomissements s'arrêtent dès le début du traitement.

OBSERVATION N° 2 : E... Alain

Enfant de 3 semaines admis pour une symptomatologie analogue à celle de l'enfant dont l'observation est rapportée ci-dessus : cris, aérophagie, régurgitations. L'alimentation était bien adaptée et bien acceptée les 10 premiers jours. Les selles sont bonnes. Il ne pèse, le 24e jour que 3 670 grammes, alors que son poids de naissance était de 3 600 grammes. Dans l'interrogatoire, les parents insistent sur la notion d'un comportement assez nerveux de l'enfant, celui-ci criant beaucoup, son agitation étant surtout marquée 1/2 heure à 1 heure après les biberons ; ils parlent de « crampes après les repas ». Lors de sa mise en observation, on trouve que l'enfant régurgite environ 40 à 50 grammes par jour.

Un traitement au 5579 M. D. 6 x I goutte par jour provoque l'arrêt des régurgitations dès le lendemain, diminue l'agitation de l'enfant et on

assiste à une bonne reprise de la courbe pondérale. Nous n'avons pas cru nécessaire d'imposer à l'enfant un transit baryté étant donné le peu d'importance de ces symptomes qui paraissaient liés, à une hypermotilité gastrique, à la suite des troubles neuro-végétatifs.

OBSERVATION N° 3 : L... Béatrice

Enfant adressé à l'âge de deux mois et demi pour vomissements fréquents, apparaissant quelques heures après les repas. Son état général est bon. L'appétit est conservé, les selles sont normales. Un transit ne

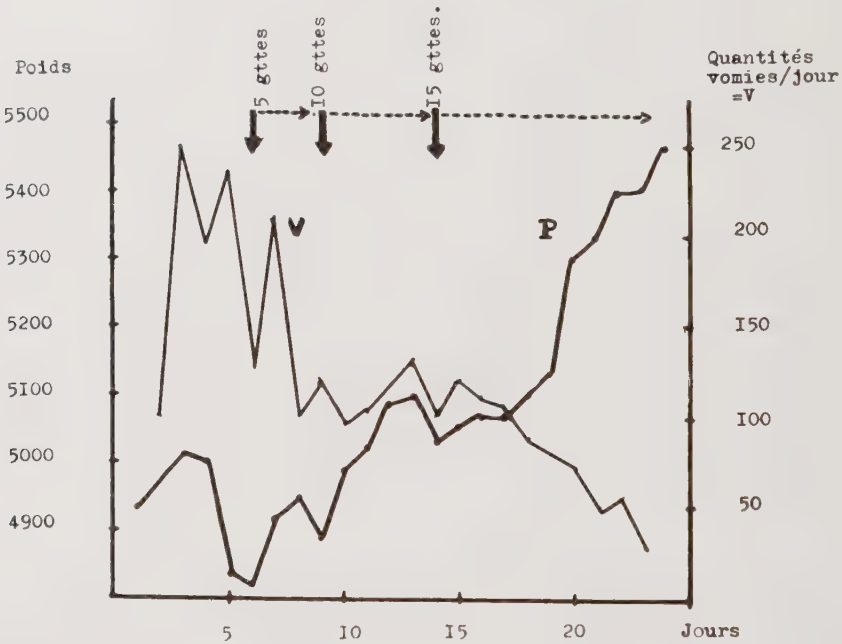


Figure 2

montre aucune anomalie au niveau du tractus digestif. Pendant les 5 premiers jours d'observation, l'enfant vomit des quantités importantes, allant jusqu'au quart de la ration quotidienne. La courbe de poids est stationnaire. Traités au 5579 M. D. 5 x II, puis 5 x III gouttes par jour associé au Nestargel 0,5 %, les vomissements diminuent d'importance sans toutefois cesser complètement, mais la courbe de poids reprend de façon franche. Nous en donnons une représentation graphique qui nous semble assez démonstrative (fig. 2) :

OBSERVATION N° 4 : W .. René

Nouveau-né de 2 600 grammes adressé pour suspicion d'hémorragie méningée avec cyanose discrète de la face et des extrémités, gémissements continus. La P. L. retire un liquide de teinte légèrement xanthochromique avec, du point de vue cytologique, 10 lymphocytes et 80 G. R./mm³. L'enfant est maintenu sous oxygène pendant 3 jours et reçoit 200 000 unités de Pénicilline et 50 mg de streptomycine I M par jour. Les symptômes s'amendent. Après deux jours de gavage, il boit normalement, mais présente des vomissements d'abord espacés, mais qui s'accentuent aux environs de la troisième semaine. L'enfant crache fréquemment, sporadiquement il s'agit d'un véritable vomissement survenant dans l'heure après le biberon. La courbe pondérale marque quelque lenteur à revenir au poids de naissance. Les selles sont bonnes. On ne pratique pas de transit car notre diagnostic penche plutôt en faveur d'un trouble de la motilité gastrique. Nous instaurons d'abord, à titre d'essai, un traitement antispasmodique sous la forme de II gouttes par jour de 5579 M. D. réparties sur les 8 repas. Les vomissements s'arrêtent dès le lendemain, et la courbe de poids reprend.

OBSERVATION N° 5 : F... Jean

Nouveau-né de 3 300 grammes mis en observation après un accouchement dystocique. L'enfant ne présente aucun signe de souffrance, mais dès les premiers jours, il régurgite des petites quantités oscillant, aux pesées quotidiennes, entre 80 et 120 grs. Il reçoit pendant 15 jours 6 x I goutte de 5579 M. D. sans que les régurgitations ne soient influencées, mais lorsqu'on double la dose du médicament, un effet net est obtenu et l'enfant cesse totalement de cracher au bout de 4 jours.

OBSERVATION N° 6 : F... Eric

Enfant de 15 jours pesant 3 130 grammes, admis pour suspicion de cardia mobile. Il vomit depuis le premier jour pendant ou immédiatement après le repas. Pendant une première période d'hospitalisation on observe l'enfant qui rejette effectivement des vomissements dont le poids oscille entre 100 et 200 grs par jour sur un total de 600 grs. On décide de pratiquer un examen radio-cinématographique du cardia qui n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalie de position de celui-ci. Le cardia est parfaitement continent en Trendelenbourg et il n'y a pas de reflux. On décide alors d'essayer un traitement antispasmodique par le 5579 M. D. à raison de 3 x I goutte par jour : initialement les vomissements diminuent nettement (n'étant plus que 50 à 80 grs par jour).

On augmente la dose de 5579 M. D. jusqu'à 8 x I goutte et les vomissements s'arrêtent totalement, ne réapparaissant pas après arrêt du traitement (fig. 3).

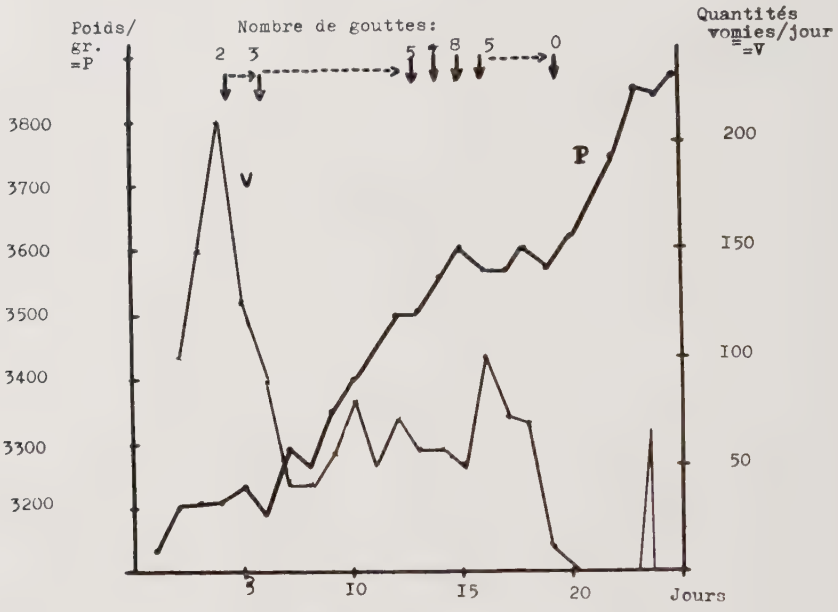


Figure 3

OBSERVATION N° 7 : W... JEAN-JACQUES

Enfant de six semaines, eutrophique pesant 4 400 grammes. Son poids de naissance était de 3 500 grammes. Elevage normal jusqu'à 15 jours avant son admission. A ce moment-là, sont apparus des vomissements survenant presque après chaque biberon. L'appétit est conservé, mais l'enfant est très agité et crie beaucoup. L'observation au service montre des vomissements moyennement abondants (50 à 100 grammes), mais survenant de façon presque systématique après chaque repas. L'état digestif est normal par ailleurs. On donne le 5579 M. D. à raison de 6 x I goutte. Les vomissements diminuent de façon sensible mais persistent néanmoins pour ne disparaître complètement que lorsque nous en doublons la dose. La courbe pondérale s'en trouve nettement influencée,

l'enfant augmentant en flèche à partir du jour où cessent les vomissements (figure 4).

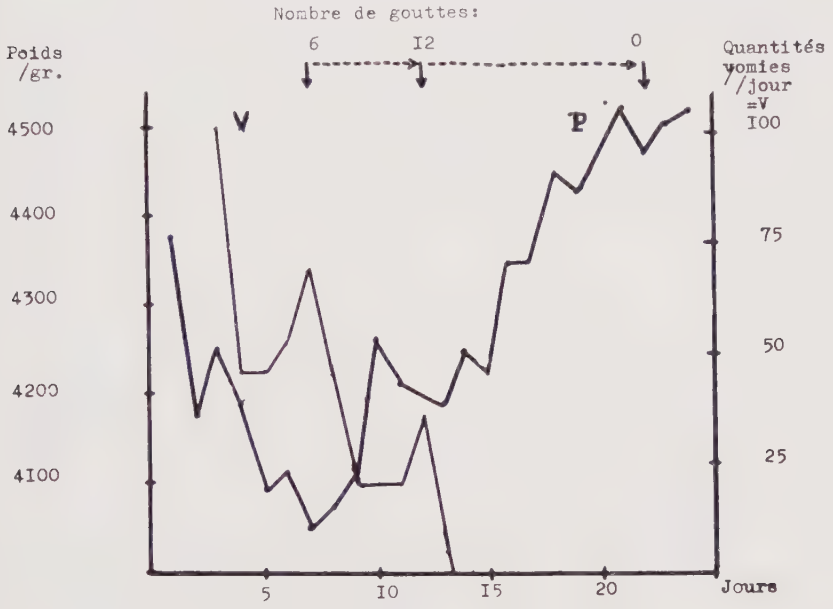


Figure 4

OBSERVATION N° 8 : B... André

Nouveau-né de 3 200 grammes venu au service après un accouchement difficile. Pendant les huit permiers jours de son hospitalisation l'enfant se comporte de façon normale, puis s'installent des vomissements de plus en plus importants allant jusqu'à la moitié de sa ration quotidienne. L'appétit est normal et les selles sont bonnes. Un transit gastro-intestinal ne montre aucune anomalie. L'enfant est mis en 8 repas et reçoit 8 x I goutte de 5579 M. D. par jour. Dès le lendemain de ce traitement les vomissements diminuent pour cesser totalement après 5 jours.

OBSERVATION N° 9 : M... Claude

Enfant de quatre mois pesant 6 800 grammes, adressé pour mauvais état général et accès de dyspnée pour lesquels aucune étiologie infectieuse n'a été retrouvée. La radiographie thoracique était normale. L'enfant avait cependant été traité quinze jours auparavant pour une pneumo-

pathie aiguë fébrile. Il vomissait un peu à domicile et ces vomissements se sont accentués pendant son séjour hospitalier. Il existe une pharyngite érythémateuse, une raucité du cri, un léger encombrement rhinopharyngé. On n'observe pas de fièvre.

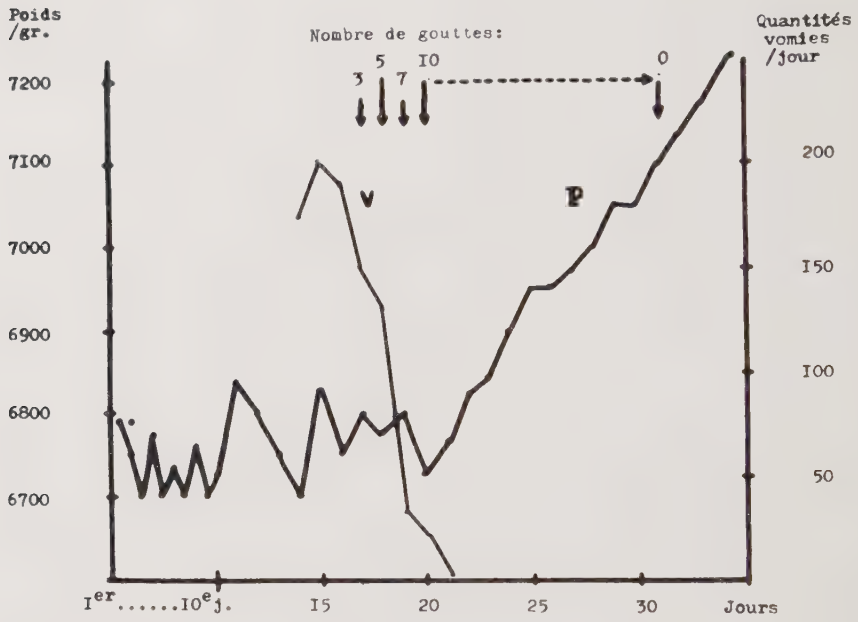


Figure 5

Les vomissements pesés au service oscillent entre 150 et 200 grammes par jour. On met ces vomissements sur le compte de l'infection du carrefour aérodigestif, et en même temps qu'est institué un traitement anti infectieux local par des aérosols de pénicilline, on administre le 5579 M. D. à dose rapidement croissante. A la dose de X gouttes par jour, les vomissements sont totalement arrêtés et la courbe devient ascendante.

OBSERVATION N° 10 : H... Rémy

Enfant de sept semaines admis parce qu'il vomit depuis la naissance. Les vomissements n'ont pas été influencés par un traitement au sulfate d'atropine et une alimentation épaissie. La progression pondérale de l'enfant a été mauvaise puisqu'il ne pèse que 3 400 grammes, alors qu'à la naissance son poids était de 3 000. Au service, l'enfant vomit entre 100 et 150 grammes par jour. L'appétit est médiocre, les selles bonnes. On pratique un transit digestif montrant un estomac de configuration

normale, animé cependant d'un important peristaltisme. Il y a un retard net de l'évacuation gastrique puisqu'après une heure, seulement la moitié de la baryte est évacuée et qu'après deux heures, il persiste encore un assez important résidu dans la poche gastrique. Le cardia reste continent en position de Trendelenbourg. L'image radiologique ne confirme cependant pas un diagnostic de sténose hypertrophique du pylore. Nous avons plutôt retenu l'hypothèse d'un spasme pylorique prépondérant étant donné la rapidité de la réponse thérapeutique. Si en effet les vomissements n'ont d'abord pas été influencés par un traitement associant 8 x I goutte de 5579 M. D. à 2 x I cg de Gardénal, ils ont diminué de façon très importante lorsque nous avons doublé la dose de 5579 M. D., pour cesser pratiquement complètement après une huitaine de jours de ce traitement.

OBSERVATION N° 11 : B... Simone

Prématuré jumeau de 1 930 grammes n'ayant montré aucun signe de souffrance à la naissance. Il boit mal les trois premières semaines ce qui nous oblige à le gaver. Vers un mois, c'est un enfant très éveillé, mais très agité aussi, au point que nous devons le traiter par 2 x I cg de Gardénal. Il régurgite beaucoup après ses repas. Le 5579 M. D., donné à la dose de II puis III gouttes par jour ne diminue que faiblement dans ce cas le rejet alimentaire. Cependant, la courbe pondérale étant satisfaisante, on laisse partir l'enfant à 2 mois. Son poids était alors de 2 900 grammes.

OBSERVATION N° 12 : SCH... Pascal

Prématuré du 8e mois, d'un poids de 2 300 grammes, qui dès les premiers jours a craché des mucosités sanguinolentes que nous avons dû évacuer par lavage d'estomac. Par la suite, l'enfant prospère bien mais régurgite de petites quantités après chaque repas. Le 5579 M. D., donné à raison de I goutte, puis II, puis III gouttes a été sans influence sur les régurgitations. La courbe pondérale a cependant été bonne, puisque, quand l'enfant a quitté le service à l'âge de 2 mois, son poids était de 3.350 grammes. Il s'agit d'un cas douteux.

II. - *Enfants présentant des vomissements ou des régurgitations et chez lesquels la radiographie a mis en évidence une anomalie de l'oesophage ou de l'estomac.*

OBSERVATION N° 13 : A... Didier

Adressé à l'âge de 1 mois par son médecin traitant pour suspicion de sténose hypertrophique du pylore. L'enfant vomit depuis l'âge de 10

jours des quantités de plus en plus importantes atteignant 300 grammes le jour de l'admission, malgré réduction de la ration quantitative, épaississement par 0,5 % de Nestargel et administration de Dibromuré d'Atropine. Ce traitement est poursuivi à la clinique pendant 8 jours sans amélioration. La courbe de poids reste stationnaire. Cliniquement, à l'inspection de l'abdomen à jour frisant, on peut apercevoir quelques ondes péristaltiques. Un transit (figure 6) que l'on pratique alors montre un estomac de morphologie encore normale, mais dont l'évacuation est lente, et un étirement du pylore avec une image « entre parenthèses » de la région pylorique, confirmant le diagnostic de sténose hypertrophique. On décide d'essayer le traitement médical au 5579 M. D. à raison de 10 x II gouttes par jour sans aucune modification alimentaire. Dès le lendemain les quantités vomies se réduisent nettement et vont osciller les jours qui suivent entre 50 et 60 grammes. La courbe pondérale reprend alors rapidement (fig. 7). Après trois semaines de traitement les vomissements ont pratiquement cessé et l'enfant peut quitter le service soulagé par le simple traitement médical au 5579 M. D. qui semble, après échec des thérapeutiques habituelles en particulier de l'atropine, nous avoir permis d'éviter l'intervention chirurgicale. L'enfant a été

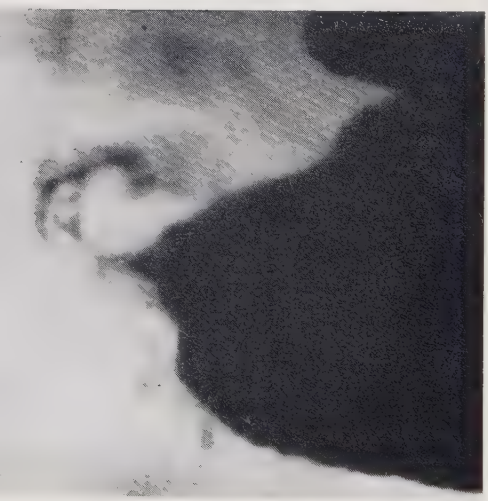


Figure 6

a) Image de radiographie 20 min. après l'ingestion de la baryte : Pylore non franchi, d'aspect rétréci.

b) 4 heures après ingestion de la baryte : même image pylorique. Retard d'évacuation de l'estomac.

nourri pendant quelque temps encore en 7 repas à domicile. Nous avons eu l'occasion de le revoir parfaitement bien portant et ne vomissant plus du tout. Cette notion, qui n'est pas classique, car l'efficacité des antispasmodiques sur la sténose du pylore prête encore à beaucoup de discussions, demanderait à être confirmé par des observations ultérieures.

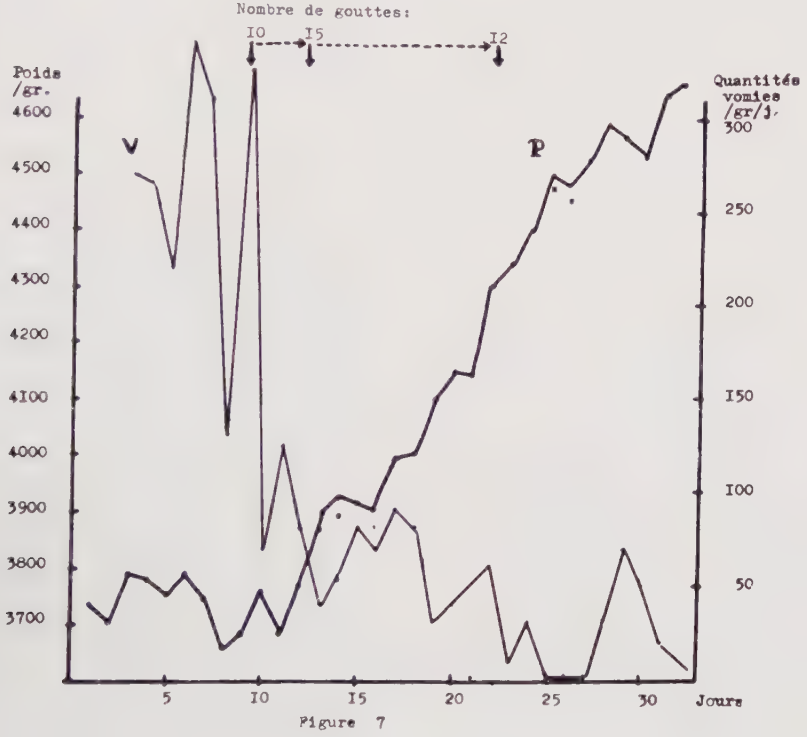


Figure 7

OBSERVATION N° 14 : K... Florent

Enfant envoyé au service à l'âge de trois semaines pour hypothrepsie et vomissements de fréquence et d'abondance croissantes. Son poids de naissance a été de 3 050 grammes et, à l'admission l'enfant pèse 3 000 grs. Les selles sont normales, l'appétit conservé. Pendant les trois premiers jours d'observation il vomit 200 à 300 grammes par jour, en rejetant près de la moitié de son biberon, une à deux heures après avoir bu. Nous étions d'abord sans diagnostic, le transit baryté pratiqué le lendemain de l'admission ayant été strictement normal. Le fonctionne-

ment pylorique semblait normal et il n'existait pas de reflux gastro-oesophagien. Nous avons néanmoins essayé un traitement postural qui s'est soldé par un échec.

L'enfant est alors mis en 10 repas et on lui administre 10 x II puis 10 x III gouttes de sulfate d'atropine au 1/4000. En même temps on réduit la ration, en donnant le complément sous forme de solution de Ringer par voie sous-cutanée. Mais l'enfant continue à vomir les mêmes quantités. Le sulfate d'atropine est alors remplacé par 10 x I goutte de 5579 M. D. sans changement de régime. Les quantités vomies se réduisent de façon très nette et la courbe pondérale, stationnaire jusqu'ici devient alors nettement ascendante. Un deuxième transit (fig. 8), pratiqué huit

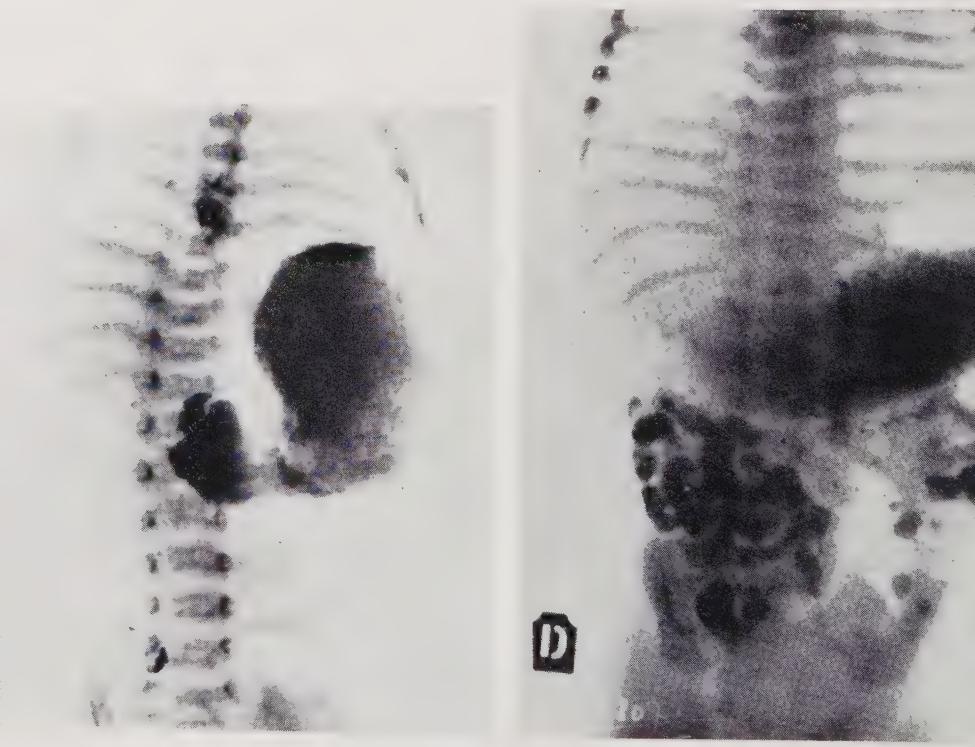


Figure 8

Après 1 heure : la baryte n'a pratiquement pas franchi le pylore.

Après 5 h. 1/2 : important résidu de baryte dans l'estomac.

jours plus tard, montre des signes nets de sténose pylorique, avec un pylore n'ayant pas laissé passer la baryte après 1 heure. Au bout de 5 h. et demie, l'enfant étant resté à jeun, on retrouve encore une grande quantité de baryte dans l'estomac, les anses grêles n'étant que partiellement opacifiées.

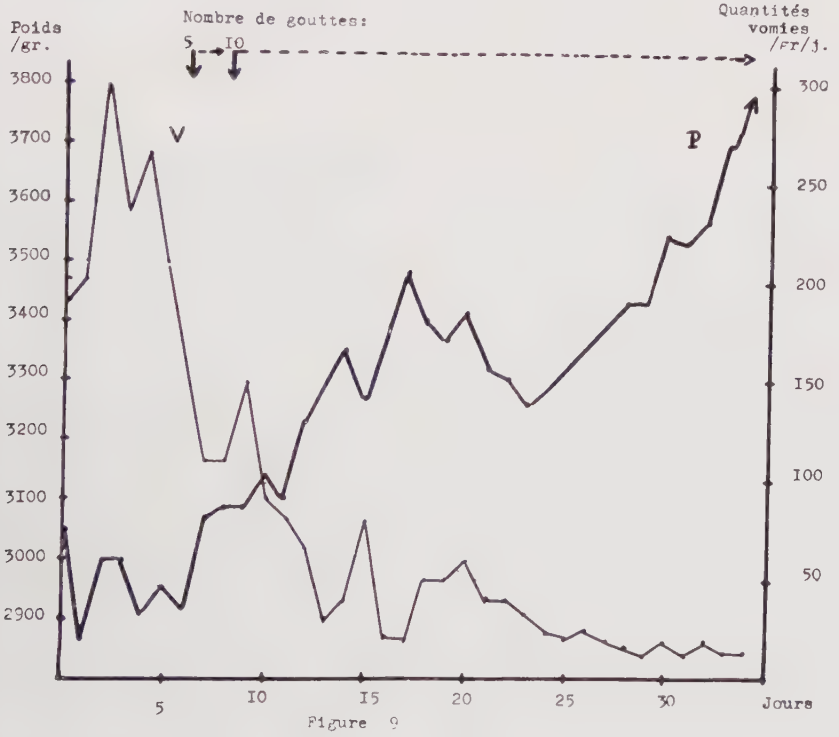


Figure 9

Avec le 5579 M. D. les vomissements se réduisent de plus en plus et la courbe pondérale est satisfaisante (fig. 9). Le traitement au 5579 M. D. est poursuivi pendant 8 semaines, après lesquelles on a pu revenir progressivement au régime normal et l'enfant a pu être rendu à ses parents. Son poids était alors de 4 kgs 600.

OBSERVATION N° 15 : D... Chantal

Enfant de deux mois et 20 jours hospitalisé pour vomissements existant depuis une dizaine de jours, ayant résisté à un changement de régime et à l'adjonction de Nestargel. Ils surviennent au moment du renvoi mais également plus tardivement, précédant parfois de peu de temps le biberon suivant. L'enfant a diminué de 360 grammes par rapport à une pesée pratiquée à une consultation de nourrissons trois semaines auparavant, mais est en outre en état d'hypothrepsie du 2e degré. Il ne pèse que 2 990 grammes, son poids de naissance ayant été de 2 900 grammes. L'examen retrouve une voussure de l'épigastre qui n'est pas animée d'ondes péristaltiques. On ne palpe pas d'olive bulbaire. Un transit baryté montre un canal pylorique allongé et rétréci, très évocateur d'une sténose hypertrophique, sans répercussion cependant sur la morphologie de l'estomac dont l'évacuation se fait dans des délais normaux. L'enfant est mis à un régime constitué de moitié lait de femme, moitié babeurre. Le babeurre est concentré par la suite, pour en réduire le volume étant donné l'importance des vomissements (100 grs par jour en moyenne).

Un traitement au 5579 M. D. a réduit les quantités vomies de moitié environ, à la dose de XV gouttes par jour, sans toutefois les supprimer totalement. Nous lui avons, à titre de comparaison, substitué au bout de trois semaines le sulfate d'atropine à 1/4000 jusqu'à une dose de XXV gouttes sans obtenir une réduction plus nette des vomissements. L'enfant a été ainsi traité médicalement pendant 4 mois, et ce traitement joint au régime enrichi, a pu lui assurer une progression pondérale satisfaisante. Il a pu quitter le service avec un régime normal, ne vomissant plus que par très petites quantités. Son poids de sortie était de 5 kgs 340.

OBSERVATION N° 16 : S... Guy

Enfant de trois semaines envoyé au service pour vomissements d'installation subite et mauvais état général. A l'admission, l'enfant ne pèse plus que 2 260 grammes alors que son poids de naissance était de 3 200 grammes ! L'examen radiologique montre une hernie de l'estomac

à travers l'hiatus oesophagien, s'accompagnant d'un important reflux gastro-oesophagien (fig. 10).

L'enfant vomit environ 350 grammes les premiers jours. Il est mis en huit repas d'un mélange lait de femme-babeurre, reçoit des transfusions sanguines et du sérum glucosé et salé sous-cutané. Un traitement au 5579 M. D. est instauré (10 x I goutte). Les vomissements diminuent dès le début du traitement, mais ne disparaissent jamais complètement. La courbe de poids devient néanmoins rapidement ascendante. L'enfant reste au service pendant trois mois et demi, en permanence sous traite-

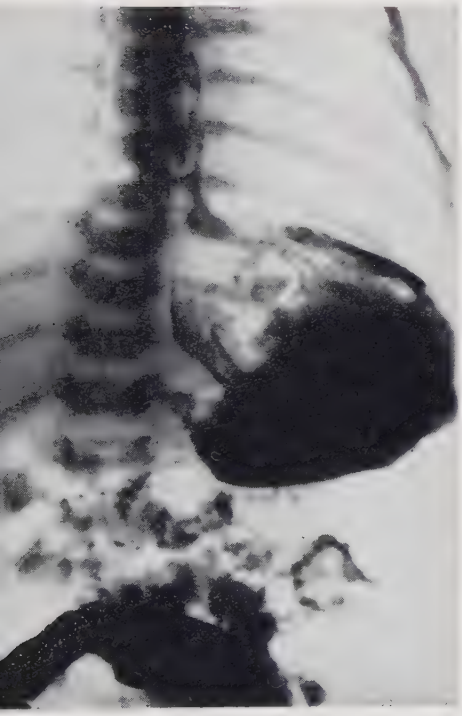


Figure 10

Face : image de hernie hiatiale.

Profil, en position de Trendelenbourg : important reflux gastro-oesophagien.

ment. Les vomissements ayant complètement cessé, l'enfant ayant repris un poids normal nous l'avons rendu à ses parents sans qu'un contrôle radiologique n'ait été pratiqué.

OBSERVATION N° 17 : A... CORINE

Enfant qui a été admis à l'âge de deux mois pour des vomissements qui se produisent depuis la naissance, aussi bien pendant la durée de l'allaitement maternel qui était de 6 semaines, que depuis le passage à l'allaitement artificiel avec adjonction de Nestargel. Les vomissements étaient immédiats, faciles, abondants et se répétant à chaque tétée. Ils étaient responsables d'un état d'hypothrepsie du 1er degré, l'enfant ne pesant plus que 3 050 grammes. Son poids de naissance avait été de 3 300 grammes. Un transit pratiqué dès l'admission met en évidence une volumineuse hernie hiatale avec important reflux (fig. 11).

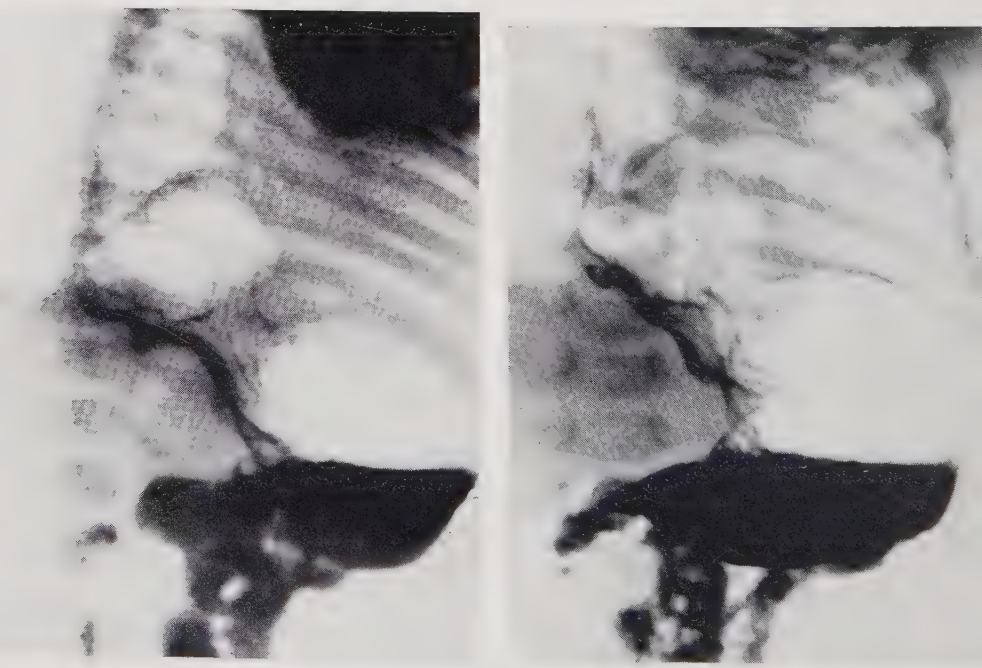


Fig. 11 : Volumineuse hernie hiatale avec reflux gastro-oesophagien.

Pendant la plus grande partie de l'hospitalisation nous avons pu assurer à l'enfant une alimentation correcte avec peu de vomissements par adjonction de 0,25 % de Nestargel et de 7 % de Gélopectose.

A l'âge de cinq mois et demi, nous avons cependant assisté à une recrudescence des vomissements avec nouvelle chute pondérale, et c'est à cette occasion que nous avons essayé un traitement au 5579 M. D., à raison de 6 x III gouttes. L'effet a été immédiat, les vomissements ont cessé du jour au lendemain, tandis que la courbe pondérale a repris de façon spectaculaire (fig. 12).

OBSERVATION N° 18 : J... ANDRÉ

Prématuré de 2 300 grammes, admis depuis sa naissance et alimenté au lait de femme complété par du babeurre. Dès les premiers jours on

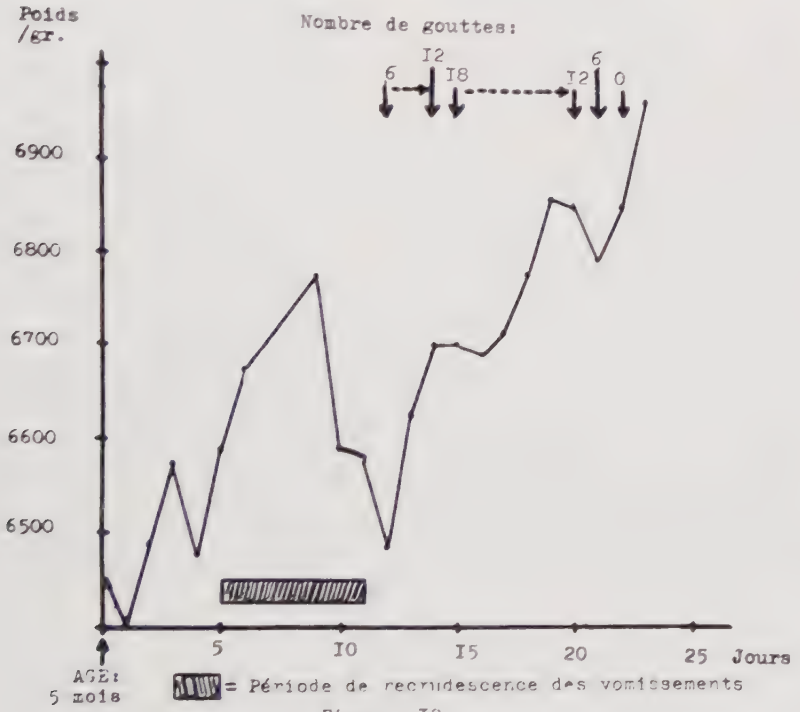


Figure I2

note des petits vomissements qui augmentent de fréquence et d'abondance malgré un état digestif apparemment normal. La courbe de poids est relativement satisfaisante. On envisage l'hypothèse d'un cardia béant et on met l'enfant en position assise après les repas et on lui administre III gouttes de 5579 M. D. réparties sur les 24 heures.

Les vomissements s'espacent de plus en plus pour cesser complètement au bout d'une huitaine de jours. La courbe de poids est nettement

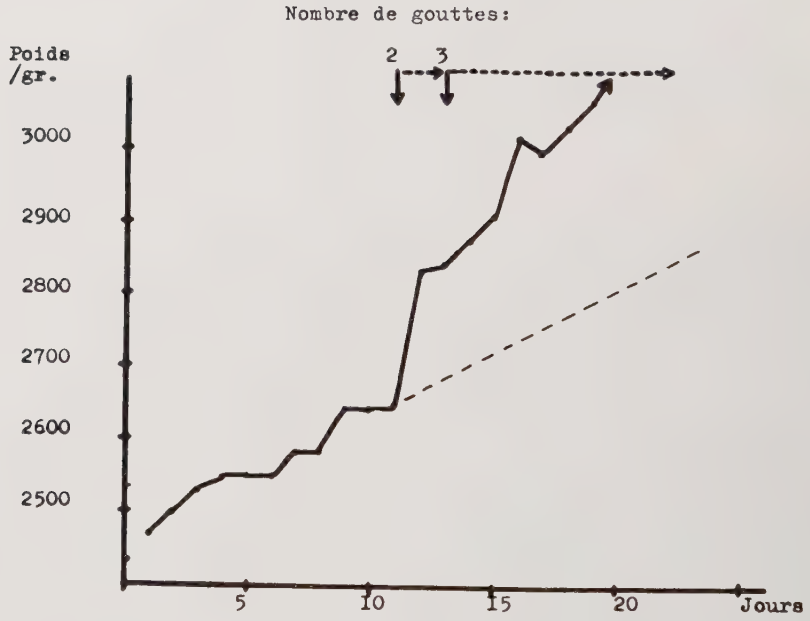


Figure I4

Noter la nette amélioration de la courbe de poids dès l'administration du 5579 M.D.

améliorée (fig. 14). Un transit qui avait été pratiqué pendant la période des vomissements a confirmé un important reflux gastro-oesophagien sans hernie hiatale apparente et a révélé en plus une plicature gastrique avec

ébauche d'estomac en cascade (fig. 13). Il existait en outre un dolichocolon. Le traitement au 5579 M. D. a été poursuivi jusqu'à sa sortie de clinique à l'âge de trois mois, où l'enfant a pu se passer de médicament et suivre un régime normal. Il pesait alors 4 kgs 900.

OBSERVATION N° 19 : E... MARTINE

Hospitalisée à l'âge de deux mois pour anorexie, vomissements et poids stationnaire. D'après l'interrogatoire des parents, elle aurait présenté depuis plusieurs jours des accès de cris intenses, pendant lesquels elle ramène les cuisses sur l'abdomen, spécialement dans la période postprandiale. Elle pèse 3 600 grammes ; son poids de naissance était de

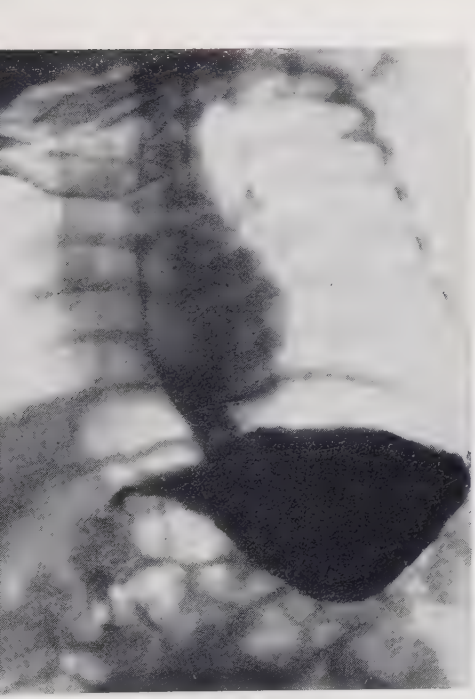


Figure 13

En position couchée, il se produit un important reflux gastro-oesophagien.

Sur ce cliché, pris 1/2 heure après le premier, on reconnaît une plicature gastrique nette avec ébauche d'estomac en cascade.

2 500 grammes. Pendant la période d'observation on constate que l'appétit est conservé, les selles normales, mais que l'enfant rejette des quantités assez importantes. Le poids des vomissements est de l'ordre de 80 à 120 grammes, par jour. Un transit baryté montre l'existence d'une plicature gastrique typique. L'évacuation de l'estomac se fait dans les délais normaux. On essaye un traitement postural (en mettant l'enfant sur le ventre pendant 20 minutes, puis demi-assis pendant 20 minutes) après chaque repas associé à 2 cg de Gardénal. L'enfant continue néanmoins à vomir les mêmes quantités. On associe alors VI gouttes de 5579 M. D. par jour, et les vomissements se réduisent de plus de la moitié (fig. 15). La courbe pondérale reprend, l'enfant s'alimente aisément et peut quitter le service.

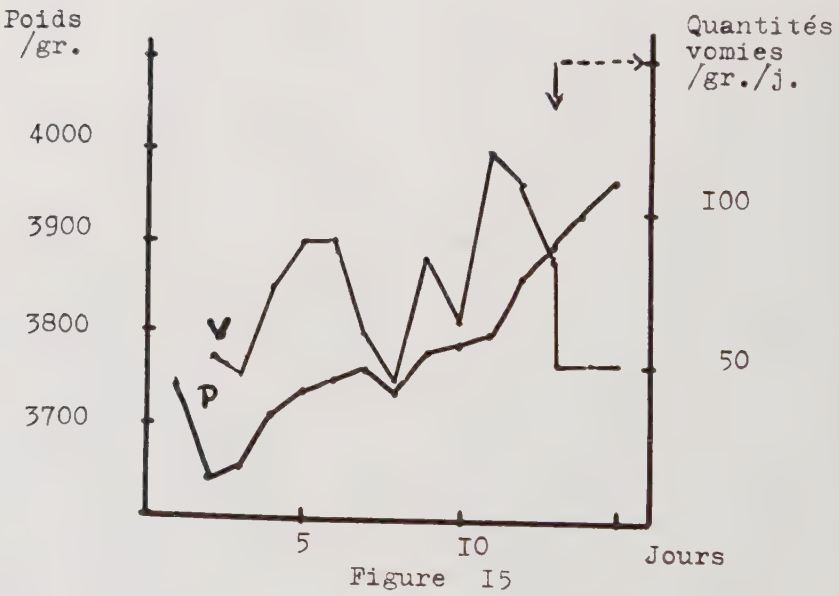


Figure 15

2e GROUPE

OBSERVATION N° 20 : M... Dominique

Prématuré du 8e mois, pesant 1 770 grammes, admis le jour de sa naissance. L'état général de l'enfant est satisfaisant. Il est alimenté pendant 12 jours au colostrum, puis au lait de femme écrémé complété par du babeurre. Mais la courbe pondérale est mauvaise et on constate que l'enfant émet quotidiennement 4 à 5 selles, non dyspeptiques cependant. Son appétit est excellent. Le 17e jour il y a 7 selles, toujours de bonne qualité, et on décide de ralentir le transit par le 5579 M. D. 2 x I goutte réparties dans la journée. Le nombre de selles se réduit dès le 3e jour, le 8e jour il n'en a plus que 2, le 9e jour pas de selles du tout. On interrompt alors le traitement et par la suite, le nombre de selles reste normal, la courbe de poids satisfaisante, et l'enfant quitte le service en excellent état, pesant à l'âge de 2 mois et demi 3 290 grammes.

OBSERVATION N° 21 : M... Gilbert

Prématuré jumeau de 1 760 grammes. Bon comportement après la naissance. Alimenté au lait de femme avec babeurre. L'enfant présente un nombre de selles sans cesse croissant, 4 à 5 vers le 10e jour, 7 à 8 entre le 16e et le 17e jour. L'adjonction de carbonate de Bismuth est restée sans effet. Le 19e jour l'enfant n'avait pris que 60 grammes par rapport à son poids de naissance. On lui donne I, puis II gouttes de 5579 M. D. et les selles deviennent immédiatement moins nombreuses, cependant

que l'enfant augmente mieux de poids (fig. 16). A un mois l'enfant pèse 2 150 grammes. Parallèlement à son augmentation pondérale on élève la dose de 5579 M. D. à IV gouttes par jour, ce qui maintient le nombre des selles à 2 ou 3 par jour. A sept semaines on commence à diminuer le 5579 M. D.

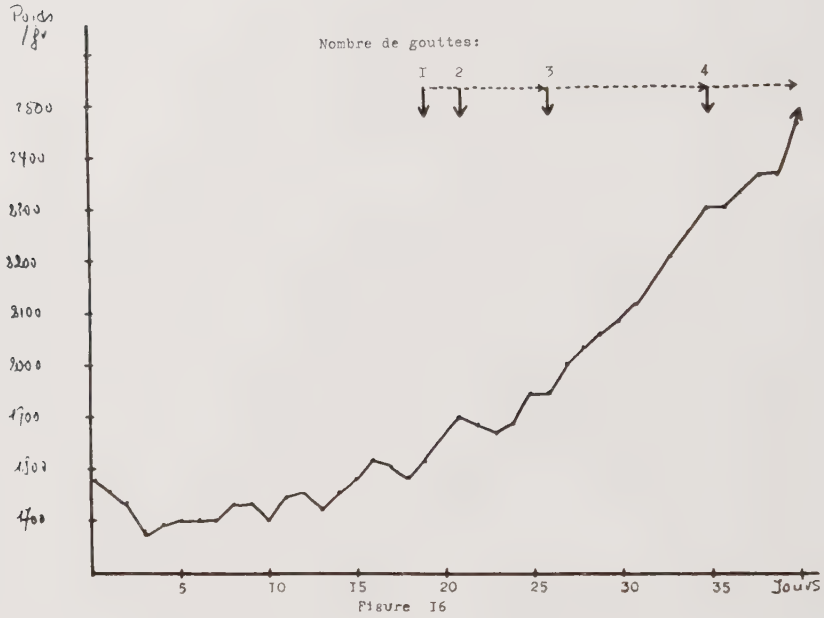


Figure 16

Coupe pondérale pendant la période d'administration du 5579 M. D.

L'état digestif reste bon, la courbe de poids satisfaisante, et l'enfant peut quitter le service à l'âge de deux mois et 6 jours avec un poids de 3 200 grammes.

OBSERVATION N° 22 : H... Brigitte

Enfant prématuré de 2 100 grammes, dont la courbe pondérale reste stationnaire jusqu'au 13e jour, ne remontant pas après la chute de poids

physiologique (fig. 17). Elle est alimentée au babeurre, l'appétit est bon, mais elle émet 4 à 5 selles par jour. Leur consistance est normale. Nous administrons à l'enfant I goutte de 5579 M. D. répartie sur les 8 repas. Les selles se réduisent rapidement à une ou deux par jour, mais réaugmentent 5 jours après. Leur nombre redevient normal avec II gouttes de

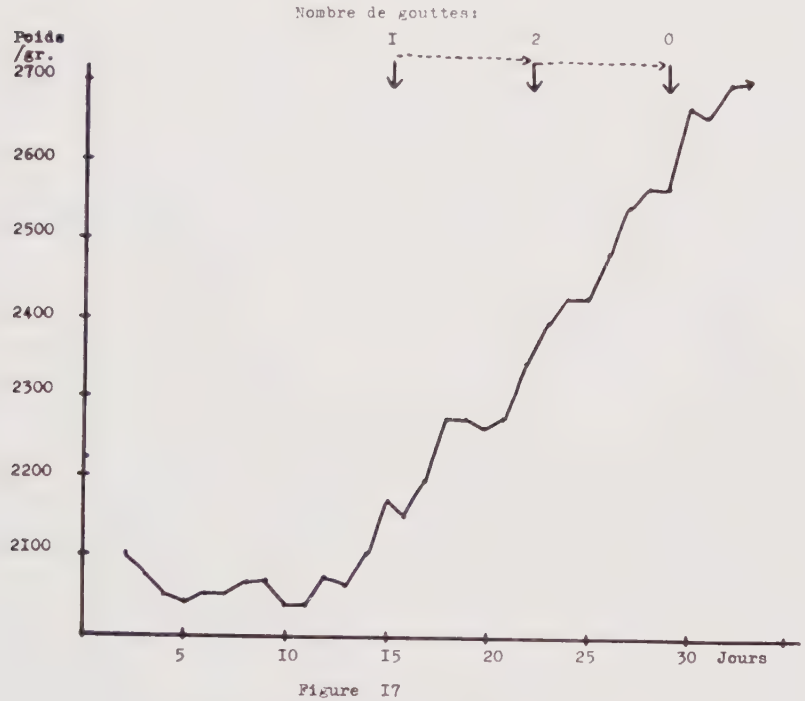


Figure 17

Courbe pondérale du premier mois.

5579 M. D. Par la suite, l'enfant a un comportement digestif correct et présente une très bonne courbe pondérale. Elle pèse 2.540 grammes à un mois et nous supprimons le médicament.

OBSERVATION N° 23. R... JEAN-PIERRE

Prématuré de 1 330 grammes qui a présenté les premiers jours des signes cliniques d'hémorragie méningée confirmés par la P.L. Elevé au lait de femme et babeurre, les 25 premiers jours par gavage, il a eu un comportement digestif normal, mais à l'âge de six semaines la courbe

pondérale devient moins bonne et, en même temps. l'enfant présente une augmentation du nombre de ses selles, 4 à 6 par jour, mais d'excellente qualité. La coproculture est négative. Nous lui administrons une, puis deux gouttes de 5579 M. D. par 24 heures et rapidement le nombre de ses selles se réduit et la courbe pondérale se redresse. Nous avons pu arrêter le traitement au bout de 10 jours.

OBSERVATION N° 24 : P... Huguette

Prématurée de 2 340 grammes accouchée par le siège. Le comportement de l'enfant est assez bon les jours qui suivent la naissance, bien qu'une certaine somnolence nous oblige à le gaver de temps en temps. La P.L. n'a malheureusement pas donné de résultat, mais une hémorragie méningée était cliniquement probable. L'enfant a été nourri par un mélange lait de femme-babeurre. A partir de la 2e semaine, il vomit à plusieurs reprises, ses selles sont nombreuses (6 à 7 par jour) mais de consistance normale.

Une cause dyspeptogène de ce trouble n'est pas trouvée. La coproculture est négative. Devant ce tube digestif atteint d'hyperpéristaltisme pour cause inconnue, on donne pendant une semaine I goutte, une deuxième semaine II gouttes, une troisième semaine III gouttes de 5579 M. D. et il a fallu atteindre la dose de IV gouttes pour voir le nombre de selles se réduire à 2 à 3 par jour. Parallèlement, l'enfant a cessé de vomir mais a continué à régurgiter de petites quantités. Etant donné son faible poids nous n'avons pas pratiqué de transit baryté. Nous avons eu l'occasion de revoir l'enfant deux mois plus tard pour dyspepsie à colibacilles spécifiques du type 127 B.8. Après guérison de celle-ci, nous avons constaté qu'il gardait toujours de légers troubles à type de petites régurgitations après chaque repas, ne justifiant cependant pas des investigations plus poussées. Le nombre et la qualité de ses selles étaient alors normaux.

OBSERVATION N° 25 : K... Bernadette

Prématurée de 1 180 grammes. Elevée en Isolette avec gavage au lait de femme écrémé. A plusieurs reprises, pendant les premiers mois, cette enfant fait des troubles digestifs avec selles nombreuses et hachées qui nous contraignent à faire de courtes diètes. A l'âge de 5 semaines, lors d'un nouvel épisode digestif avec selles nombreuses et molles nous décidons de ralentir son transit par une goutte de 5579 M. D. répartie sur les 8 repas. Après 48 heures, l'enfant présente un abdomen ballonné avec un syndrome pseudo-occlusif sans vomissement. Le traitement a été arrêté et toute la symptomatologie a regressé.

CONCLUSIONS

Nous avons, dans le service des enfants malades de l'Institut de Puériculture, étudié l'action d'un nouveau médicament à action anticholinergique, le 5579 M. D., sur 25 enfants présentant une symptomatologie essentiellement composée de vomissements ou de diarrhées.

Chez les enfants du 1er groupe, présentant des vomissements ou des régurgitations fonctionnelles, sans lésion anatomique décelable à l'examen radiographique, l'action du 5579 M. D. a été généralement satisfaisante et rapide. Souvent dans les 24 heures qui suivaient le début du traitement, on assistait à la sédation des vomissements ou des régurgitations, en même temps que rétrocèdait l'ensemble de la symptomatologie ; agitation, cris, mouvements spasmodiques, dénotant des douleurs gastriques ou abdominales. Dans plusieurs cas (N° 5, 6. 7, 10) la sédation ne s'est produite qu'apres avoir doublé les doses médicamenteuses. Il est possible que dans les deux cas qui semblent être des échecs (N° 11 et 12) les doses administrées n'aient pas été suffisantes, mais étant donné qu'il s'agissait de prematures, particulierement sensibles aux médicaments, nous avons craint de provoquer un syndrome pseudo-occlusif.

L'action du 5579 M. D. sur les vomissements des malades chez lesquels une lésion du bas-oesophage ou de l'estomac a pu être radiologiquement mise en évidence, est plus irrégulière. De toute manière elle ne peut être d'aucune influence sur la lésion organique. Cependant, comme il est classique de le faire, nous avons administré un antispasmodique au cours du traitement médical de la sténose hypertrophique du pylore. A ce titre l'action du 5579 M. D. a été indiscutable. L'observation des cas N° 13, 14 et 15 est très démonstrative à ce sujet. Le 5579 M. D. nous a permis d'aider à assurer à ces enfants une nutrition correcte, même d'améliorer beaucoup l'état du cas N° 15 atteint d'hypothrepsie, associé aux autres traitements. Les trois enfants ont ainsi pu passer le stade critique et le traitement chirurgical a pu être évité. Les cas 13 et 14 ont été précédemment traités au sulfate d'atropine sans grand succès. Aux côtés du traitement diététique traditionnel (multiplication du

nombre de repas, réduction de la ration quantitative et concentration qualitative de cette ration, pour maintenir l'équilibre calorique), l'action du 5579 M. D. semble indéniable car nous avons constaté que, dès son administration les quantités vomies ont regressé. Ceci permet de penser que le spasme toujours associé à la sténose due à l'hypertrophie du sphincter, a pu être levé. Parallèlement il s'est produit un redressement spectaculaire des courbes de poids.

Dans les deux cas N° 16 et 17 présentant une hernie diaphragmatique, l'efficacité sur le reflux gastro-oesophagien et les vomissements semble tout aussi probante. Il ne s'agissait évidemment pas de malformations très mal tolérées dans lesquelles l'intervention chirurgicale (opération de Nissen) eût été inévitable. Le 5579 M. D. pourrait tout au plus élargir le cadre des cas accessibles à la thérapeutique médicale. Le 2e enfant a d'abord été traité au sulfate d'atropine avec des bons résultats et, à l'occasion d'une recrudescence des vomissements, au 5579 M. D. de façon toute aussi bénéfique.

La plicature gastrique est une bonne indication du 5579 M. D. La bénignité de la lésion n'appelle en effet pratiquement jamais une sanction chirurgicale chez les nourrissons ; d'autant plus qu'avec la croissance, l'affection est en général bien tolérée ou disparaît. La réduction des vomissements a été nette dans les cas N° 18 et 19.

L'action du 5579 M. D. sur certaines dyspepsies basses, par accélération du péristaltisme, telles que nous les avons observées chez les prématurés (observations 20 à 25) nous a également paru une indication intéressante. Cet hyperpéristaltisme se caractérise par l'émission de selles très fréquentes, en général bien digérées mais liquides, en dehors de tout trouble digestif d'origine infectieuse ou diététique. Cette accélération du transit entraîne une résorption alimentaire moins complète et une perte d'eau, accompagnées d'une courbe pondérale stationnaire. L'action du 5579 M. D. a été nette dans la plupart de ces cas traités.

Les doses que nous avons généralement utilisées sont celles correspondant au 1/4 ou au 1/5 des doses préconisées chez l'adulte, c'est-à-dire en moyenne X à XV gouttes pour un enfant de 5 à 8 kg (une goutte de la solution employée correspond à 0,15 mg, la solution étant titrée à 3/1000). Chez les prématurés nous avons réduit cette posologie en nous basant sur le poids de l'enfant : en moyenne I à V gouttes par jour, dans du sérum glucosé, réparties sur les différents repas. Même à cette faible dose le 5579 M. D. s'est montré efficace pour ralentir la motricité intestinale ; dans l'observation N° 25 le médicament a même dépassé son but, puisque nous avons vu se constituer un syndrome pseudo-occlusif après 48 heures de traitement par une seule goutte. Il est vrai qu'il s'agissait d'un enfant de très faible poids (1 180 grammes). Cela nous a incité à une très grande prudence dans la posologie chez le prématuré.

A ces doses, nous n'avons jamais remarqué de phénomènes d'intolérance tels que mydriase, rougeur de la face, sécheresse des muqueuses, tout en obtenant l'action pharmacologique recherchée.

En conclusion, le 5579 M. D. nous paraît un médicament efficace dans les troubles de type neuro-végétatif du tractus digestif du nourrisson.

Il est également un traitement adjuvant non négligeable dans certaines affections organiques en particulier dans la sténose hypertrophique du pylore, les reflux gastro-oesophagiens des hernies hiatales et dans la plicature gastrique. Ce médicament est donc un nouvel appoint intéressant à l'arsenal thérapeutique du pédiatre.

VU :

Strasbourg, le 28 novembre 1961.

LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

signé : R. SACREZ.

VU :

Strasbourg, le 29 novembre 1961.

LE DOYEN
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE :

signé : R. FONTAINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Strasbourg, le 30 novembre 1961.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ :

signé : J.-F. ANGELLOZ.

BIBLIOGRAPHIE

1 — AUBAN, MARTINEZ (1961) — Essai d'un nouvel anticholinergique dans le traitement des vomissements du nourrisson. *Toulouse Med.*, 62, p. 369-374.

2 — BALESTIER, A. (1960) — *Essai d'une médication antisecrétoire et antiacide dans les ulcères gastro-duodénaux : Le 5579 M. D., anticholinergique de synthèse.* Thèse, 36 pp., Paris, Foulon.

3 — BHATTACHARYA, B. K. (1956) — Antispasmodic properties of certain quaternary derivatives of 2,2 diphenyl - 4 - d - isopropylamino butyramide and other compounde in the isolated perfused guinea-pig lung. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 104, p. 285-292.

4 — BOSS, E. G., BUCHANAN, G. C. (1957) — Effect of isopropamide iodide on basal gastric secretion in the human. *Gastroenterology*, 33, p. 730-736.

5 — GONDARD, L., MACABIES, J., BOUVIER, R. (1960) — Sur la spasmodicité oddienne observée au cours du tubage duodénal minuté à 4 temps. Effets de l'instillation intraduodénale du mthyliodure du 2,2 diphényl-4-di-isopropylamino butyramide. *Arch. Mal. Appar. Dig.* 49, p. 663-665.

6 — GROSSMAN, M. I., (1958) — Inhibition of gastric and salivary secretion by darbid. *Gastroenterology*, 35, p. 312-315.

7 — HOFFMAN, C. R. (1957) — A preliminary evaluation of a long-acting anticholinergic in peptic ulcer and other digestive diseases. *Amer. J. Gastroent.* 28, p. 446-451.

8 — HOFFMAN, C. R. (1959) — Maintenance therapy in gastrointestinal disorders ; 18-month study of a new anticholinergic. *Amer. J. Gastroent.*, 32, p. 370-374.

9 — JAGENEAU, A., JANSSEN, P. (1956) — The mydriatic activity of a series of atropine-like substances in mice. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 106, p. 199-206.

10 — JANSSEN, P., ZIVROVIC, D., DEMOEN, P., JONGH, D. K. de, VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, E. G. (1955) — Substituted Phenylpropylamines. I. Synthesis and physicochemical properties of basie butyronitriles and butyramides. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 103, p. 82-99.

11 — JANSSEN, P., ZIVKOVIC, D., DEMOEN, P. (1955) — Dehydration of amino amides of amidone series. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, p. 4423-4428.

12 — JANSSEN, P., ZIVKOVIC, D., JAGENEAU, A., DEMOEN, P. (1956) — Substituted Propylamines. V. Synthesis and pharmacology of 1:1-diphenyl-3-dialkylamino-propylamines, 2:2 - diphenyl-4-dialkylamino-butylamines and derivatives (reversed amides related to R79). *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 107, p. 194-201.

13 — JONGH, D. H., PROOSDIJ-HARTZEMA, E. G., JANSSEN, P. (1955) — Substituted Phenylpropylamines. II. Pharmacological propecties of basic butyronitriles and butyramides. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 103, p. 100-119.

14 — LANGERON, L., VINCENT, G., DUHAMEL, M. (1960) — A propos de l'observation de quelques malades mis au Priamide dans un service de pathologie interne. *J. Sci. Med. Lille,* 78, p. 203-220.

15 — LITCHFIELD Jr., J. T. and WILCOXON, F. (1949) — Simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 96, p. 99-113.

16 — MACABIES, J., GONDARD, L., BOUVIER, R. (1960) — Action du methyliodure du 2,2 diphényl-4-diisopropylamino - butyramide sur le spasme du spincter d'Oddi chez le cobaye. *C R Soc. Biol. (Par.),* 154, p. 1470-1471.

17 — MORRISSON, S. (1958) — The use of a sustained release tranquilizer-anticholinergic combination in patients with disturbed digestive function. *Am. J. Gastroent.,* 29, p. 518-523.

18 — MULLIE, A. (1956) — The inhibition of basal gastric secretion and of the gastric secretory reponse to histamine by 2:2 diphenyl-4-diisopropylamino - butyramide methyliodide in man. *Arch. Int. Pharmacodyn.,* 106, p. 447-456.

19 — MULLIE, A. (1956) — Radiographic evidence for the inhibition of gastro-intestinal motility by R79 in man. (2:2 - diphenyl - 4 - diisopropylamino - butyramide CH31). *Acta Med. Scand.,* 155, p. 237-242.

20 — SAINT-PIERRE, A., BRETTE, R. (1961) — Essai d'un nouvel anticholinergique de synthèse en gastro-entérologie (Méthyliodure du 2,2 diphényl 4 diisopropylamino-butyramide). *Lyon Med.,* 93, p. 1361-1372.

21 — SARLES, H., GAUTHIER, G. (1960) — Etude de l'action du méthyliodure de 2,2 diphényl 4 diisopropylaminobutyramide (Priamide) sur la sécrétion pancréatique de l'homme. Application au traitement des douleurs pancréatiques. *Arch. Mal. Appar. Dig.,* 49, p. 143-146.

22 - SARLES, H., CAMATTE, R. (1961) — L'injection parentérale est-elle nécessaire dans le traitement de la crise ulcéreuse. Etude comparée de l'action du méthyliodure du 2,2 diphényl 4 diisopropylamino butyramide, du bismuth et de l'oxyferriscorbone sodique sur la crise douloureuse ulcéreuse. *Arch. Mal. Appar. Dig.,* 50, p. 351-355.

23 — SCHAPER, W. (1960) — Current possibilities of the médical modification of gastric juice secretion. *Z. Ges. Inn. Med.,* 15, p. 38-42.

24 — SCHAPER, W. (1960) — Results of comparative therapy of peptic ulcer with anticholinergic medications. *Muenchen Med. Wschr.* 102, p. 1674-1677.

25 — SCHNEEGANS, E., HAARSCHER, A., KLOCK, J. M. (1961) — Essai d'un nouveau spasmolytique de synthèse (Priamide) chez le nourrisson. Communications à la Société de Médecine du Bas-Rhin (24 juin 1961). A paraître dans *Strasbourg Med.*

26 — SEEHERMAN, R. (1957) — Isopropamide iodide : a long-acting anticholinergic. *Delaware Med. J.,* 29, p. 265-269.

27 — SHUTKIN, M. W. (1958) — Clinical and experimental observation in peptic ulcer with a new prolonged-acting anticholinergic drug. *Am. J. Gastroent.,* 29, p. 585-592, discussion p. 592-595.

28 — STEIGER, GRAS, SIGWALT, SCHEFFER (1960) — Essai d'un nouveau médicament antispasmodique et anticholinergique dépourvu d'effet atropinique. *Strasbourg Med.*, II, p. 529-536.

29 — STEVENS, R. P. (1956) — Le traitement médical de l'ulcère gastrique et duodénal par la 2,2 diphényl 4 diisopropylamino butyramide CH31 (R79). *Bruxelles Med.*, 36, p. 814-817.

30 — VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, E. G., JANSSEN, P., JONGH, D. K. de (1955) — Substituted phenylpropylamines. III. Anticholinergic activity of quaternary ammonium bases derived from R55 (2,2 diphenyl 4 diisopropylamino butyramide). *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 103, p. 120-128.

31 — WEINBERG, B. J. (1958) — A new anticholinergic for the management of gastro-intestinal diseases. *Am. J. Gastroent.*, 29, p. 400-403.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 1

Données chimiques 2

Données expérimentales 3

Données cliniques 5

Observations 5

Conclusions 29

Bibliographie 33

Dépôt légal : 1874 — 1er trim. 1962

No d'impr. 8496